**ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ РУКОВОДСТВА ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ С АЛЛЕРГИЕЙ К КОРОВЬЕМУ МОЛОКУ**

**ЧАСТЬ 1 - ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И АЛЛЕРГЕНЫ КОРОВЬЕГО МОЛОКА.**

Т.Р. Уманец 1, О.Г. Шадрин 1, В.А. Клименко 2, С.Л. Няньковский 3, А.М. Ащеулов 2, Е.С. Няньковская 3

1 ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины», Киев, Украина

2 Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

3 Львовский национальный медицинский университет, Львов, Украина

**Резюме**

В статье представлены первые четыре раздела руководства Всемирной Организации Аллергологов DRACMA (Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy), что стало прототипом для создания отечественного Руководства по ведению больных с аллергией к коровьему молоку. Рекомендации разработаны рабочей группой по инициативе ассоциаций Аллергологов, Детских гастроэнтерологов и нутрициологов, Иммунологов, аллергологов и иммунореабилитологов Украины и при поддержке МОЗ Украины.

**Ключевые слова:** аллергия, коровье молоко, белки, эпидемиология.

**THE MAIN PROVISIONS OF THE GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH THE COW’S MILK ALLERGY**

**PART 1 - EPIDEMIOLOGY AND COW'S MILK ALLERGENS.**

T.R. Umanets 1, O.G. Shadrin 1, V.A. Klymenko 2, S.L. Nyankovskyy 3, O.M. Ashcheulov 2, O.S. Nyankovskа 3

1 SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS Ukraine", Kyiv, Ukraine

2 Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

3 Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

**Summary**

The article presents the first four sections of the World Allergy Organization guidelines DRACMA (Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy), which was the prototype for the creation of national guidelines for the management of patients with the cow milk allergy. Guidelines developed by the panel on the initiative of Ukrainian Allergy Organization, Ukrainian Organization of children gastroenterologists and nutritionists, Ukrainian Organization of immunologists, allergists and imunoreabilitologists and supported by the Ministry of Health of Ukraine.

**Keywords:** allergy, cow's milk, proteins, epidemiology.

**УДК: 616-022.9-053.2-036.22:612.017.1:613.287.5**

**ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ НАСТАНОВ ПО ВЕДЕННЮ ХВОРИХ З АЛЕРГІЄЮ ДО КОРОВ’ЯЧОГО МОЛОКА**

**ЧАСТИНА 1 – ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ТА АЛЕРГЕНИ КОРОВ’ЯЧОГО МОЛОКА.**

Т.Р. Уманець 1, О.Г. Шадрін 1, В.А. Клименко 2, С.Л. Няньковський 3, О.М. Ащеулов 2, О.С. Няньковська 3

1 ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України», Киів, Україна

2 Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

3 Львівський національний медичний університет, Львів, Україна

**Резюме**

В статі представлено перші чотири розділа керівництва Всесвітньої Організації Алергологів DRACMA (Diagnosis and Rationale for Action against Cow’s Milk Allergy), що стало прототипом для створення вітчизняних Настанов по веденню хворих з алергією до коров’ячого молока. Настанови розроблені робочою групою за ініціативою асоціацій Алергологів, Дитячих гастроентерологів та нутриціологів, Імунологів, алергологів та імунореабілітологів України та за підтримки МОЗ України.

**Ключові слова:** алергія, коров’яче молоко, білки, епідеміологія.

В умовах реформування охорони здоров’я особливу увагу набуває створення протоколів надання медичної допомоги при найбільш розповсюджених хворобах на засадах доказової медицини.

З 2014 року за ініціативою трьох громадських медичних асоціацій України (Алергологів, Дитячих гастроентерологів та нутриціологів, Імунологів, алергологів та імунореабілітологів) та за підтримки МОЗ України розпочата робота по розробці Протоколів щодо ведення хворих з алергією до коров’ячого молока (АКМ). Робочою групою створено Настанови на основі керівництва Всесвітньої Організації Алергологів «Діагностика та раціональні дії проти алергії до коров’ячого молока» (World Allergy Organization (WAO) – Diagnosis and Rationale for Action against Cow’s Milk Allergy – DRACMA). Основні положення керівництва DRACMA представлені у даній публікації для ознайомлення медичної спільноти та широкого обговорення.

Керівництво DRACMA створено групою експертів WAO під керівництвом Alessandro Fiocchi та Holger Schünemann, опубліковано у журналі «WAO Journal» - April 2010, Р.57-161. Керівництво складається з 19 розділів та 4 додатків, що охоплюють основні теоретичні та практичні аспекти проблеми. У даній статті представлено перші чотири розділи:

1. Вступ
2. Методологія
3. Епідеміологія алергії до коров’ячого молока
4. Алергени коров’ячого молока.

**Розділ 1. Вступ**

Підхід до вирішення проблеми АКМ у попередні десять років був вельми суперечливим [[1]](#endnote-1),[[2]](#endnote-2), тому керівництво, що розроблено на підставі узагальнення попередніх досягнень, містить перегляд низки питань діагностики та лікування [[3]](#endnote-3), [[4]](#endnote-4), [[5]](#endnote-5), [[6]](#endnote-6), [[7]](#endnote-7), [[8]](#endnote-8).

У 2008 році спеціальний комітет з харчової алергії WAO визначив АКМ як область, що потребує обґрунтування якісними клінічними дослідженнями. Створення керівництва DRACMA – відповідь на цю потребу. Укладачами та рецензентами керівництва були алергологи, педіатри, гастроентерологи, дерматологи, епідеміологи, дієтологи, нутриціологи та пацієнти - представники алергологічних організацій.

Керівництво призначено лікарям практичної ланки медицини як доказова база, науковцям для визначення сучасних напрямків досліджень та як інтерактивний контент для співпраці національних та міжнародних наукових товариств. В кінцевому рахунку, DRACMA присвячена пацієнтам, особливо молодшого віку, чий тягар питань ми сподіваємося полегшити через постійні колективні зусилля, інтерактивні дискусії та навчання.

*Визначення*

Побічні реакції після прийому коров'ячого молока можуть виникнути у будь-якому віці, починаючи з народження, і навіть серед дітей, які знаходяться виключно на грудному вигодовуванні, але не всі такі реакції мають алергічну природу. Перегляд номенклатури алергічних захворювань було зроблено в Європі у 2001[[9]](#endnote-9) і пізніше схвалено WAO[[10]](#endnote-10). Згідно до номенклатури, термін "гіперчутливість до молока" включає поняття неалергічної гіперчутливості («інтолерантність») та алергічної гіперчутливості ("алергія на коров'яче молоко"), в патогенезі якої є активація імунного механізму. У DRACMA термін "алергія" буде використовуватися згідно визначення WАО: "алергія – це реакція гіперчутливості, яка обумовлена специфічними імунними механізмами".

У більшості дітей АКМ може бути IgE-опосередкованою і проявлятися фенотипічно атопічним дерматитом, алергічним ринітом та/або астмою. У пацієнтів, що мають IgE-незалежну алергію (ймовірно, клітинно-опосередкований тип), АКМ представлена, в основному, шлунково-кишковими розладами.

**Розділ 2. Методологія**

Основні положення керівництва стали результатом обміркованої думки всієї експертної групи. Для створення рекомендацій використовувався підхід GRADE [[11]](#endnote-11),[[12]](#endnote-12),[[13]](#endnote-13),[[14]](#endnote-14),[[15]](#endnote-15),[[16]](#endnote-16).

Незалежною командою з членів робочої групи GRADE було проведено пошуки з конкретних клінічних питань в пошукових базах NCBI PubMed, EMBASE, UKCRN (the UK Clinical Research Network Portfolio Database), WHO ICTRP (the World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform), mRCT (the metaRegister of Controlled Trials), The Cochrane Central Register of Controlled Trials, ISI Web of Science, Google Scholar. Були включені дослідження, опубліковані до вересня 2009 року та розроблені GRADE профілі для клінічних питань на основі систематичних оглядів. Якість фактів оцінювалася на основі методологічних критеріїв GRADE системи і класифікувалася як "висока", "помірна", "низька" або "дуже низька" [[17]](#endnote-17).

Члени робочої групи DRACMA розглянули доказову базу щодо вирішення окремих питань та зробили рекомендації, що включають в себе розгляд якості доказів, переваги, недоліки та вартість [[18]](#endnote-18), [[19]](#endnote-19). Коли враховувалися вартість і витрати ресурсів, бралися до уваги регіональні особливості системи охорони здоров'я. Для окремих пацієнтів, вартість може не бути проблемою, якщо стратегія лікування надається зі зниженою ціною або безкоштовно. Лікарі і пацієнти повинні розглянути свої місцеві фінансові особливості при інтерпретації цих вказівок [[20]](#endnote-20).

Експерти DRACMA класифікували рекомендації як «суттєві» або «несуттєві». Сила рекомендацій залежить від балансу між усіма бажаними і небажаними ефектами від втручання, якості наявних даних, цінностей і переваг, вартості (використання ресурсів). В цілому, чим вище якість доказовості, тим більше вірогідність того, що рекомендація є суттєвою. Суттєві рекомендації, основані на низькій або дуже низькій якості доказів рідкісні, але вірогідні [[21]](#endnote-21).

Для суттєвих рекомендацій використовуються слова «рекомендуємо», для несуттєвих рекомендацій – «пропонуємо».

*Як використовувати рекомендації DRACMA*

Основні положення DRACMA не створені для нав'язування стандартів медичної допомоги для окремих країн і юрисдикцій. Вони повинні забезпечити основу раціональних рішень для клініцистів і їх пацієнтів з АКМ. Лікарі, пацієнти, комітети, інші зацікавлені особи або суди не повинні розглядати ці рекомендації як диктування. Суттєві рекомендації, засновані на високоякісних доказах, застосовуватимуться для більшості пацієнтів, але, за будь-яких обставинах, вони не можуть поширюватися на всіх пацієнтів. Ніякі рекомендації не можуть прийняти до уваги усі унікальні та індивідуальні особливості кожної клінічної ситуації. Тому ніхто не повинен застосувати рекомендації від DRACMA в угоду до моди або беззаперечно слідувати їм.

**Глава 3. Епідеміологія алергії до коров’ячого молока**

*Введення*

Приблизно 11-26 млн. мешканців Європи страждають на харчову алергію (ХА).[[22]](#endnote-22) Якщо цю розповсюдженість перераховувати на кількість жителів планети (6,659,040,000[[23]](#endnote-23)), то ХА зустрічається у 220–520 млн. людей та становить глобальну світову проблему здоров’я. Є дослідження стосовно особливостей перебігу та розповсюдженості бронхіальної астми, алергічного ринокон’юнктивіту та екземи у дітей [[24]](#endnote-24), але відсутні якісні наукові роботи щодо епідеміології ХА. Проблема ускладнюється тим фактом, що скарги пацієнта на наявність харчової алергії не завжди у реальності є ХА. Повідомлення про випадки ХА значно перевищують частоту, коли алергія підтверджена у подвійних сліпих дослідженнях.

У 1980-х роках розповсюдженість ХА серед дітей раннього віку, згідно опитування матерів, становила від 17 %[[25]](#endnote-25) до 27,5 % [[26]](#endnote-26). Тридцять відсотків матерів відмічали наявність ХА у них або членів їх сімей.[[27]](#endnote-27) У наступній декаді в Британському дослідженні, де застосовано опитувальник, випадки ХА виявлено у 19,9 %[[28]](#endnote-28).

З середини 1990-х рр. розпочато порівняння кількості повідомлень про наявність ХА, що виявлена при опитуванні батьків з випадками, коли діагноз підтверджено провокаційною пробою. Встановлено, що згідно повідомлень, частота ХА становить 12,4-25 %, але діагноз підтверджено тільки у 1,5-3,5 % випадків [[29]](#endnote-29), [[30]](#endnote-30). Подальші дослідження підтвердили, що розповсюдженість ХА в популяції, що підтверджена провокаційними тестами, становить 2,3-3,6 % [[31]](#endnote-31), [[32]](#endnote-32). Також лише у невеликій кількості суб’єктів алергія була підтверджена позитивним прик-тестом з тими алергенами, алергія на які виявлена при опитуванні [[33]](#endnote-33).

Таким чином, коли розглядається питання епідеміології харчової алергії, розрізняють 2 аспекти проблеми:

1. Розповсюдженість харчової алергії згідно опитування пацієнтів. Реально у більшості цих хворих алергії немає, але ці статистичні дані важливі для усвідомлення масштабів проблеми та організації медичної допомоги [[34]](#endnote-34).
2. Реальну розповсюдженість ХА, що підтверджена позитивним провокаційним тестом.

ХА частіше зустрічається в дитячій популяції. Згідно даних мультицентрового дослідження (Японія), розповсюдженість АКМ у новонароджених складає 0,21 %, а серед дітей з екстремально низькою масою при народженні (менше 1000 гр.) – 0,35 % [[35]](#endnote-35)

ХА частіше зустрічається у дітей раннього віку (5-8 %) в порівнянні з дорослими (1-2 %) [[36]](#endnote-36), [[37]](#endnote-37), [[38]](#endnote-38).

Проспективне дослідження 480 новонароджених протягом 3 років у США виявило наявність АКМ при опитуванні батьків у 28%, але підтверджена провокаційними тестами алергія була лише у 8 % з появою протягом перших двох років у 2,27-2,5 % [[39]](#endnote-39), [[40]](#endnote-40).

Схожі дані отримані в Європейському дослідженні з залученням 44 000 телефонних контактів. При опитуванні у 5 млн. респондентів (частіше жінок) виявлено АКМ. Відмічені значні національні відмінності в поширеності ХА: від 13,8 % в Греції до 52,3 % у Фінляндії. В цьому дослідженні молоко виявилось найбільш частим алергеном для дітей (38,5 % усіх опитуваних) та було на другому місці у дорослих (26 %) [[41]](#endnote-41).

При опитуванні батьків 600 дітей віком до 4 років алергію виявлено у 18 пацієнтів (3 %) [[42]](#endnote-42). Реакції на молоко відмічали у 2 % дітей без «візінгу» та у 16 %, що мали «візінг» [[43]](#endnote-43).

Проведено метааналіз досліджень[[44]](#endnote-44), що вивчали розповсюдженість алергії останні 20 років методом опитування у дошкільників [[45]](#endnote-45), [[46]](#endnote-46), [[47]](#endnote-47), [[48]](#endnote-48), [[49]](#endnote-49), [[50]](#endnote-50), [[51]](#endnote-51), [[52]](#endnote-52), [[53]](#endnote-53), [[54]](#endnote-54), [[55]](#endnote-55) дітей шкільного віку (5-16 років) [[56]](#endnote-56), [[57]](#endnote-57), [[58]](#endnote-58), [[59]](#endnote-59), [[60]](#endnote-60) та підлітків [[61]](#endnote-61), [[62]](#endnote-62), [[63]](#endnote-63), [[64]](#endnote-64), [[65]](#endnote-65), [[66]](#endnote-66), [[67]](#endnote-67). Розповсюдженість виявилася від 1 до 17,5 % у дошкільників, від 1 до 13,5 % - у школярів та від 1 до 4 % - у підлітків. Ці дані важливі для планування медичної та діагностичної служб, але не відображають істину розповсюдженість алергії.

*Сенсибілізація до БКМ*

Rona R.J.[[68]](#endnote-68) на підставі метааналізу 7 досліджень встановлено розповсюдженість сенсибілізації до БКМ: 0,5 - 2% - у дошкільників, 0,5% - у дітей 5-16 років та менше 0,5% - у дорослих.

В когортному дослідженні 543 дітей від народження до 3 років (острів Уайт) сенсибілізація до БКМ виявлено у 2 дітей (0,37 %) віком 12 міс., у 5 (0,92%) дітей віком двох років та у 3 (0,55%) трьохрічних дітей [[69]](#endnote-69).

В Німецькому мультицентровому дослідженні алергії 1314 дітей були під спостереженням від народження до 13 років. Серед них у 273 дітей визначали специфічні IgE до БКМ у віці 2, 5, 7 та 10 років. Встановлено прогресивне зменшення розповсюдженості сенсибілізації з віком: від 4% у дітей двох років до менше 1% у віці 10 років.[[70]](#endnote-70)

*Епідеміологія АКМ, що підтверджена провокаційним тестом*

За останні 10 років було виконано 5 досліджень, що відповідають високому рівню доведеності доказовості первинних даних, де АКМ підтверджена провокаційним тестом.

1. У Данії когорта 1749 новонароджених спостерігалась до 12 – місячного віку. Встановлена алергія у 39 (2,22 %) дітей[[71]](#endnote-71), серед яких у 60 % спостерігалися гастроінтестинальні симптоми, у 50-60 % - ураження шкіри, у 20-30 % - респіраторні симптоми та у 9 % - анафілаксія. Серед дітей на грудному вигодовуванні алергію виявлено у 0,5 % [[72]](#endnote-72), [[73]](#endnote-73).
2. У Фінляндії 6209 новонароджених спостерігалися протягом 15 місяців. АКМ виявлено в 1,9 % - підтверджена подвійним сліпим плацебо-контрольованим провокаційним тестом.
3. У Норвегії 193 недоношених та 416 доношених новонароджених спостерігалися до 6 місячного віку - АКМ діагностовано у 4,9 % (27 з 555) дітей [[74]](#endnote-74).
4. На острові Уайт (Велика Британія) когорта з 969 новонароджених спостерігалася протягом 12 місяців – діагностовано АКМ у 21 (2,16%) дітей, серед яких лише 2 пацієнти (0.21 %) мали IgE-залежну алергію [[75]](#endnote-75).
5. У Нідерландах 1158 дітей досліджені проспективно протягом 12 міс. З 18,2 % дітей, що мали підозру на АКМ, діагноз підтверджено позитивними елімінаційним та провокаційним тестами у 2,24 % (26 з 211) дітей [[76]](#endnote-76).

Подібні дослідження також були виконані у Північній Європі та Іспанії, але методології досліджень розрізнялись, оральний провокаційний тест не був стандартизований. Враховуючи дані проблеми, для встановлення істинної розповсюдженості АКМ Європейською комісією в 2005 році розпочато проект EuroPrevall Project ([www.europrevall.org](http://www.europrevall.org)), що включає 60 організацій – дослідні інститути, організації пацієнтів, підприємства харчової індустрії в Європі, Росії, Гані, Індії та Китаї. В дослідження залучені діти та дорослі. Діагностика алергії проводиться подвійним сліпим плацебо-контрольованим тестом [[77]](#endnote-77). Дослідження повинно вирішити питання реальної поширеності АКМ.

*Клінічні прояви АКМ*

Серед когорти новонароджених, що спостерігались в Данії, у 60 % виявлено гастроінтестинальні симптоми, у 50-60 % - ураження шкіри, у 20-30 % - респіраторні симптоми та у 9 % - анафілаксія [[78]](#endnote-78), [[79]](#endnote-79).

У Норвегії в дітей грудного віку алергія клінічно маніфестувала больовим синдромом (48 %), гастроінтестинальними симптомами (32 %), респіраторними проблемами (27 %) та атопічним дерматитом (4.5 %) [[80]](#endnote-80).

У когорті хворих з Фінляндії алергія клінічно проявлялась кропив’янкою (45,76 %), атопічним дерматитом (89,83 %), блювотою та/або діареєю (51,69%), респіраторними симптомами (30,50 %) та анафілаксією (2,54 %) [[81]](#endnote-81). Східні прояви виявлено при проведенні орального провокаційного тесту: кропив’янка (51,69 %), атопічний дерматит (44,06 %), блювота та/або діарея (20,33 %), респіраторні симптоми (15,25 %) та анафілаксія (0,84 %) [[82]](#endnote-82).

У Британському дослідженні при проведенні орального провокаційного тесту виявлено: екзему (33 %), діарею (33 %), блювання (23,8 %) та уртикарії у 2 дітей [[83]](#endnote-83).

У дітей з Нідерландів з АКМ гастроінтестинальні симптоми мали місце у 50 %, шкірні – у 31 %, респіраторні – 19 % пацієнтів [[84]](#endnote-84).

Таким чином, АКМ маніфестує симптомами гастроінтестінальними – у 32-60 %, з боку шкіри у - 4,5-90 %, анафілаксії – у 0,8-9 % хворих. Респіраторні скарги (включаючи астму) нерідкі.

*АКМ при різних нозологічних формах*

При розгляді поширеності АКМ в літературі обговорюється питання і з іншої точки зору – зокрема, розповсюдженість в різних клінічних ситуаціях.

Так, позитивний специфічний IgE до БКМ виявлено у 3 % серед 2184 дітей віком 13-24 місяців, що страждали на атопічний дерматит [[85]](#endnote-85).

Серед 59 немовлят на грудному вигодовуванні, що страждали на АД середньої важкості, позитивний шкірний прик-тест відмічено у 5 (8,5 %) дітей [[86]](#endnote-86).

Серед дітей з АД середньої важкості, що консультовані дерматологом, позитивний прик-тест до БКМ виявлено в 16% випадків [[87]](#endnote-87).

Серед дітей з АД середнім віком 17,6 міс. у 37 % (20/54) діагностовано АКМ. За даними дослідників, кожен третій пацієнт з АД має АКМ, з іншого боку, до 40-50 % дітей до 1 року з АКМ мають АД. [[88]](#endnote-88)

Серед 90 дітей з IgE-залежною ХА у 17 виявлено АКМ [[89]](#endnote-89).

Стосовно інших нозологічних форм, в проспективному дослідженні, де аналізувалися дані Британського Педіатричного Наглядового Центру (British Pediatric Surveillance Unit), серед 13 млн. дітей Англії та Ірландії виявлено 229 випадків госпіталізації з приводу ХА (заявлено 176 лікарями з 133 відділень), що склало розповсюдженість 0.89 на 100,000 дітей в рік. Серед тригерів ХА молоко посіло 3 місце (10 % пацієнтів) після арахісу (21 %) та лісного горіха (16 %) [[90]](#endnote-90).

У Великій Британії серед 13 млн. дітей до 16 років за останні 10 років зафіксовано 8 дитячих смертей з приводу анафілаксії (розповсюдженість 0.006 на 100 000 дітей до 15 років на рік), в 4 з яких молоко було причинним алергеном [[91]](#endnote-91).

*Зміна розповсюдженості АКМ з часом*

Не дивлячись на велику кількість різноманітних досліджень щодо епідеміології АБКМ, немає даних щодо зміни розповсюдженості з часом [[92]](#endnote-92).

Ми маємо лише дослідження стосовно тенденцій в розповсюдженості ХА. Так, англійські дослідники встановили підвищення частоти госпіталізацій на 1 млн. популяції з 1990 по 2004 рік з приводу анафілаксії - з 5 до 26; з приводу ХА - 5 до 26: з приводу ХА у дітей - з 16 до 107 [[93]](#endnote-93). Розповсюдженість екземи також зросла з 13 % у 1991 р. до 16 % у 2003 році [[94]](#endnote-94).

*Географічні тенденції в епідеміології АКМ*

Немає вірогідної інформації щодо різниці розповсюдженості АБКМ в різних регіонах світу. Найбільш вірогідна інформація є стосовно країн Іспанії, Скандинавії, Великої Британії та Германії. Багато досліджень проведено в Італії, Австралії та Північній Америці, але незадовільної якості.

В таблиці 1 відображені дані щодо розповсюдженості алергії до основних харчових алергенів в різних країнах [[95]](#endnote-95).

Таблиця 1.

Розповсюдженість трьох головних харчових алергенів в різних країнах

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Країна** | **1 місце** | **2 місце** | **3 місці** |
| США | яйце | коров’яче молоко | арахіс |
| Германія | яйце | коров’яче молоко | пшениця |
| Іспанія | яйце | коров’яче молоко | риба |
| Швейцарія | яйце | коров’яче молоко | арахіс |
| Ізраїль | яйце | коров’яче молоко | кунжут |
| Японія | яйце | коров’яче молоко | пшениця |

Європейським дослідженням RedAll встановлено, що молоко є найбільш частим алергеном для дітей (38,5 % ) та другим за частотою для дорослих (26,2 %) [[96]](#endnote-96).

У Франції харчова алергія при опитуванні встановлена у 29/182 школярів, серед яких в 11,9 % випадків підозрювалась АКМ [[97]](#endnote-97).

В метааналізі Rona R.J. молоко ідентифіковано як важливий алерген в дослідженнях, де алергія підтверджена провокаційним тестом, але після яйця та риби [[98]](#endnote-98).

Важливо підкреслити наявність регіональних відмінностей в профілі ХА, що обумовлено особливостями експозиції харчових алергенів, засобами приготування їжі та культурними традиціями. Наприклад, в Ізраїлі кунжут є третім за розповсюдженістю харчовим алергеном, що обумовлено його широким застосуванням. В Австралії «головним» алергеном для підлітків є арахіс [[99]](#endnote-99), а для дітей Іраку – коров’яче молоко [[100]](#endnote-100). Таким чином, в кожному регіоні найбільш репрезентативним є свій, «hand- made» алерген.

*Висновки до розділу 3*

На відміну від астми та риніту, немає вірогідних епідеміологічних досліджень стосовно харчової алергії у дітей та дорослих. Підозра на АКМ виникає значно частіше, ніж підтверджується.

Повідомлення пацієнтів щодо випадків АКМ зустрічаються у 1- 17,5 %, 1-13.5 % та 1-4 % випадків у дошкільнят, дітей 5-16 років та дорослих відповідно. Згідно даних Німецького Багатоцентрового дослідження Алергії (German Multi-Centre Allergy Study) рівень специфічного IgЕ до молока прогресивно зменшується від 4% у дітей 2 років до менше 1% у дітей 10 років. Найнадійніші дані щодо епідеміології АКМ є ті, де алергія підтверджена провокаційними тестами. В Європі виконано 5 таких досліджень. Встановлена розповсюдженість АКМ серед дітей грудного віку: 1,9% - у Фінляндії, 2,16% - на Острові Уайт, 2,22% - у Данії, 2,24% - у Нідерландах, 4,9% - у Норвегії.

У хворих з АКМ гастроінтестинальні симптоми розвиваються в 32- 60 % випадків, ураження шкіри - в 5-90 % та анафілаксія - в 0,8-9 % випадків.

У кожної третьої дитини з атопічним дерматитом АКМ підтверджується елімінаційною дієтою та провокаційною пробою. З іншого боку, 40-50% дітей грудного віку з АКМ страждають на АД.

Зараз в 10 Європейських країнах виконується велике епідеміологічне когортне дослідження, яке спонсорується Європейською комісією, щодо вивчення поширеності АКМ, яка підтверджена оральною провокаційною пробою, та сенсибілізації до БКМ у дітей раннього віку.

**Розділ 4. Характеристика алергенів коров’ячого молока**

*Введення*

Молоко може бути причиною харчової гіперчутливості, що класифікується як алергія або інтолерантність. Механізми інтолерантності є імунологічно незалежними і часто обумовлені дефіцитом ензимів: наприклад, лактозна інтолерантність внаслідок дефіциту beta-galactosidase (лактази). DRACMA не розглядає питання інтолерантності, а висвітлює тільки аспекти, що пов’язані з алергією до коров’ячого молока. Алергічні механізми можуть бути як IgE-обумовлені, так і пов’язані з іншими імунологічними механізмами (інші класи імуноглобулінів, імунні комплекси, клітинно-обумовлені реакції). В розділі надано хімічну характеристику алергенів коров’ячого молока, описано їх перехресну реактивність, резистентність до перетравлення та протеолізу, зміни при технологічному процесі.

*Хімічна характеристика алергенів*

Коров'яче молоко містить декілька білків, кожен з яких міг би викликати алергічну реакцію у «чутливих» осіб. Деякі з цих білків розглядаються як основні алергени, деякі - як незначні, а інші рідко або ніколи не були пов'язані з повідомленнями про алергічні реакції. Характеристику білків коров'ячого молока представлено в таблиці 2 [[101]](#endnote-101), [[102]](#endnote-102), [[103]](#endnote-103).

Таблиця 2.

Характеристика білків коров’ячого молока

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Фракції | Білок | Таксономічна назва алергену | Сумарна кількість, % | Вага, г/л | Молекулярна маса, kDa | Кількість амінокислот | Ізоелектрична точка |
| Казеїн |  | Bos d 8 | 80 | ~30 |  |  |  |
|  | αs1-казеїн |  | 29 | 12-15 | 23,6 | 199 | 4,9-5,0 |
|  | αs2-казеїн |  | 8 | 3-4 | 25,2 | 207 | 5,2-5,4 |
|  | β-казеїн |  | 27 | 9-11 | 24,0 | 209 | 5,1-5,4 |
|  | γ1-казеїн |  |  |  | 20,6 | 180 | 5,5 |
|  | γ2-казеїн |  | 6 | 1-2 | 11,8 | 104 | 6,4 |
|  | γ3-казеїн |  |  |  | 11,6 | 102 | 5,8 |
|  | κ-казеїн |  | 10 | 3-4 | 19 | 169 | 5,4-5,6 |
| Сироваткові білки |  |  | 20 | ~5 |  |  |  |
|  | α-лактоальбумін | Bos d 4 | 5 | 1-1,5 | 14,2 | 123 | 4,8 |
|  | β-лактоглобулін | Bos d 5 | 10 | 3-4 | 18,3 | 162 | 5,3 |
|  | Імуноглобулін | Bos d 7 | 3 | 0,6-1 | 160,0 | - | - |
|  | Бичачий сироватковий альбумін | Bos d 6 | 1 | 0,1-0,4 | 67,0 | 583 | 4,9-5,1 |
|  | Лактоферін |  | Сліди | 0,09 | 800,0 | 703 | 8,7 |

Раніше вважалось, що β-лактоглобулін (BLG) є найбільш важливим алергеном коров'ячого молока, тому що він відсутній у грудному молоці. Але дослідженнями останніх років доведено критичне значення і інших білків в етіології алергічних хвороб.

Важливе знання міжнародної номенклатури алергенів – саме за цією абревіатурою ми можемо знайти білок в переліку реактивів, досліджень лабораторії. В міжнародній номенклатурі алергени позначаються абревіатурою, що утворена від назви роду (скорочення до перших трьох літер) та виду (скорочення до однієї літери) згідно з таксономічною системою Ліннея та супроводжується арабською цифрою, що відбиває хронологічний порядок, в якому алерген було ідентифіковано [[104]](#endnote-104).

*Alpha-лактальбумін (Bos d 4)*

Alpha-лактальбумін (А-ЛA) є сироватковим протеїном, що належить до сімейства лізоцимів. А-ЛA - це регуляторна субодиниця лактозної синтази і, маючи можливість змінювати субстратну специфічність галактозіл-трансферази в молочній залозі, робить глюкозу гарним акцепторним субстратом для цього ферменту та дозволяє лактозній синтазі синтезувати лактозу [[105]](#endnote-105), [[106]](#endnote-106). А-ЛA виробляється у молочній залозі та був знайдений у всіх видах молока аналізованих дотепер.

А-ЛA містить 8 груп цистеїну, кожна з яких утворює внутрішні дисульфідні зв'язки, і 4 триптофанові залишки. Він містить високо споріднені вузли зв'язування кальцію, які стабілізують його вторинну структуру. Дані щодо ролі А-ЛA в розвитку алергії є суперечливими - як етіологічний чинник АКМ він відмічен у 0-80 % випадків [[107]](#endnote-107). Ця різнорідність даних, ймовірно, пов'язана з використанням різних методів оцінки сенсибілізації до А-ЛA (шкірні прик-тести, визначення специфічних IgE, імуноблотинг та інші).

*Beta -лактоглобулин (Bos d 5)*

Beta-лактоглобулін (B-ЛГ) є найбільш поширеним сироватковим білком коров'ячого молока. Він присутній в молоці багатьох ссавців, але відсутній в грудному молоці. B-ЛГ належить до ліпокалінового сімейства алергенів і синтезується молочною залозою ссавців. Його функція досконало не вивчена. Вважається, що він може бути залучений до транспорту ретинолу, з яким легко зв’язується [[108]](#endnote-108). B-ЛГ містить 2 внутрішні дисульфідні зв'язки та одну вільну SH групу. У фізіологічних умовах B-ЛГ існує у вигляді рівноважної суміші мономерів та димерів, але, згідно з його ізоелектричною точкою, димери можуть бути об’єднані в октамери. Існує 2 головні ізоформи цього білку у коров'ячому молоці: генетичні варіанти А і В, які відрізняються лише двома точковими мутаціями у 64 і 118 амінокислотах. Вважається, що B-ЛГ є найбільш важливим алергеном коров'ячого молока - алергічні реакції на нього відмічені в 13-76 % випадків [[109]](#endnote-109).

*Бичачий сироватковий альбумін (Bos d 6)*

Бичачий сироватковий альбумін (БСА) є основним сироватковим білком. Він може зв'язуватися з водою, жирними кислотами, гормонами, білірубіном, ліками, та іонами Ca, К, Na. Його основною функцією є регулювання колоїдного осмотичного тиску крові [[110]](#endnote-110). Третинна структура БСA є стабільною, його 3-мірна форма добре описана у літературі. Цей білок, організований у 3 гомологічні домени, складається з 9 петель, пов'язаних 17 ковалентними дисульфідними містками. Більшість дисульфідних зв'язків добре захищені в ядрі білка та є недоступними для розчинників.

БСA бере участь не тільки в патогенезі алергії на молоко, а й в алергічних реакціях на яловичину. БСA викликав алергічні реакції негайного типу (набряк губ, кропив'янка, кашель, риніт) у дітей з алергією на яловичину, які отримували цей білок в подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні [[111]](#endnote-111). Поширеність сенсибілізації до БСА складає до 88 %, в той час як клінічні симптоми спостерігаються лише у 20 % дітей [[112]](#endnote-112).

*Імуноглобуліни (Bos d 7)*

Бичачі імуноглобуліни присутні в крові, тканинах і рідинах таких, як молоко. Основна частина бичачих імуноглобулінів - це IgG. Бичачі IgG рідко викликають клінічні симптоми АКМ [[113]](#endnote-113).

*Казеїни (Bos d 8)*

Більшість казеїну знаходиться у колоїдному агрегатному стані (казеїнові міцели), і його біологічною функцією є транспортування фосфатів кальцію. Більше 90% вмісту кальцію знежиреного молока зв’язано включено з міцелами казеїну. Казеїни складаються з 4-х різних білків (α-s1-, α-s2-, β- і κ-казеїн) з невеликою кількістю послідовних гомологічних ділянок. Інша група, γ-казеїн, яка присутня в дуже низькій кількості в молоці, є продуктом протеолізу β-казеїну. Відмінністю всіх казеїнів є їх низька розчинність при рН 4,6. Казеїни є складними білками з фосфатними групами, які етерифіковані з серином. Казеїни не містять дисульфідних зв'язків, в той час як велика кількість залишків проліну викликає виражений вигин білкового ланцюга, який інгібірує утворення щільної форми та визначає його вторинну структуру. Не зважаючи на невелику гомологічність між фракціями казеїну, часто постерігається сенсибілізація до багатьох казеїнів. Це може бути викликано перехресною сенсибілізацією через загальні або дуже схожі між собою епітопи [[114]](#endnote-114). Пацієнти майже завжди сенсибілізовані до α-казеїнів (100 %) та κ-казеїну (91,7 %) [[115]](#endnote-115).

*Перехресна реактивність між білками молока різних видів тварин*

Перехресна реактивність виникає, коли два різні білки мають загальну частину амінокислотної послідовності (принаймні, послідовність, що містить епітопні домени) або коли їх трьохмірна структура утворює 2 молекули подібні в зв'язувальній здібності до конкретних антитіл. Взагалі, перехресна реактивність між білками різних ссавців відображає філогенетичні зв'язки між видами тварин та еволюційною цілісністю білків, які часто крос-реактивні [[116]](#endnote-116), [[117]](#endnote-117). Таблиця 3 показує схожість послідовностей (гомологічність), що виражена у відсотках, між білками молока різних видів ссавців [[118]](#endnote-118).

Таблиця 3

Гомологічність білків молока ссавців

(у відсотках по відношенню до білків коров’ячого молока)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Білок** | **Козяче** | **Овече** | **Кобиляче** | **Ослине** | **Верблюже** | **Жіноче** |
| Alpha-лактальбумін  | 95,1 | 97,2 | 72,4 | 71,5 | 69,7 | 73,9 |
| Beta-лактоглобулін  | 94,4 | 93,9 | 59,4 | 56,9 | відсутня | відсутня |
| Сиворатковий альбумін |  | 92,4 | 74,5 | 74,1 |  | 76,6 |
| α-S1-казеїн | 87,9 | 88,3 |  |  | 42,9 | 32,4 |
| α-S2-казеїн | 88,3 | 89,2 |  |  | 58,3 |  |
| β-казеїн | 91,1 | 92,0 | 60,5 |  | 69,2 | 56,5 |
| κ-казеїн | 84,9 | 84,9 | 57,4 |  | 58,4 | 53,2 |

Найбільшу гомологічність відмічено у групи білків Bos (коров’ячого), Ovis (овечого) та Capra (козячого) молока, які належать до одного сімейства жуйних тварин Bovidae. Ці білки мають меншу структурну схожість з білками сімейств Suidae (свині), Equidae (кобили та ослиці), Camelidae (верблюди) та з грудним молоком. Молоко верблюдів і мулів (як і грудне молоко) не містить B-ЛГ.

Наглядно схожість молока корів, кіз і овець продемонстровано на рис.1 - моделі молока зроблені методом електрофорезу від різних видів ссавців. Білкові профілі молока кобил, ослиць і верблюдів мають значні відмінності.



Рис 1 Електрофорез білків молока різних видів ссавців (WAO DRACMA Guidelines, 2010)

|  |  |
| --- | --- |
| H-cas – людський казеїн HLA – людський лактальбумін Lfe – людський лактоферін α-cas – коров’ячий α-казеїн  | β-cas – коров’ячий β-казеїн BLG – коров’ячий β-лактоглобулін ALA – α-лактальбумін  |

Однак, дослідження in vitro та теоретичні гіпотези не завжди співпадають з клінічними даними, які є досить суперечливими. Так, клінічне дослідження Freund G., 1996 у Франції показало, що 51 дитина з 55, що мали АКМ толерантно переносили козяче молоко протягом від 8 днів до 1 року [[119]](#endnote-119). Наступні дослідження показали, що пацієнти з АКМ не мають толерантності до козячого та овечого молока [[120]](#endnote-120).

Крім того, є повідомлення про наявність алергії виключно на козяче та овече молоко, але не на коров'яче, - у 28 дітей старшого віку з тяжкими алергічними реакціями, в тому числі анафілаксією. В дослідженні Ah-Leung S, 2006 відмічено підвищені рівні IgE до казеїну козячого молока і відсутність сенсибілізації до казеїну коров'ячого молока [[121]](#endnote-121). Такі факти - не поодинокі [[122]](#endnote-122), [[123]](#endnote-123). Також описано серію клінічних випадків, коли дорослі пацієнти мали алергією на білки козячого молока, високі рівні специфічних IgE до A-ЛA козячого молока без АКМ [[124]](#endnote-124).

Доведено, що молоко кобили та ослиці іноді корисно деякім пацієнтам [[125]](#endnote-125), [[126]](#endnote-126), [[127]](#endnote-127), але не слід забувати про різні хімічні складові цього молока та про гігієнічний контроль. Такі ж міркування стосуються молока верблюдів (Camellidae), яке може представляти альтернативу для пацієнтів з АКМ через незначну гомологічність послідовностей їх амінокислот з коров'ячим молоком та відсутність B-ЛГ[[128]](#endnote-128).

*Структурні модифікації та алергенність білків коров'ячого молока*Трьохмірна структура більшості антигенних білків невідома, навіть там, де амінокислотна послідовність точно визначена, оскільки їх структура не є незмінною та залежить від навколишнього середовища. Ця проблема має велике значення для білків молока, тому що їх організація є складною і наявність казеїнових міцел робить дослідження складними. Важливими є структурні зміни, що відбуваються при травленні білків в шлунково-кишковому тракті та при технологічних процесах, бо від цього залежить алергенний потенціал білків.

*Травлення та алергенність білків коров’ячого молока*

Харчові білки перетравлюються ферментами шлунково-кишкового тракту, і як правило, вважається, що білки, більш стійкі до протеолізу, є більш потужними алергенами. Тим не менш, in vitro було доказано, що немає чіткого взаємозв'язку між перетравленням та алергією на білки [[129]](#endnote-129).

Вважається, що казеїни легко перетравлюються, але в кислому середовищі (рН шлунку) білки коагулюють. Підкислення збільшує розчинність мінералів, тому кальцій і фосфор, що містяться в міцелах, поступово стають розчинними у водній фазі. В результаті, міцели казеїну розпадаються, і казеїн випадає в осадок.

Сироваткові білки більш розчинні у сольовому розчині, ніж казеїн, і, теоретично, вони повинні легше перетравлюється протеазами, які працюють у водяному середовищі. Однак кореляція між розчинністю у воді і перетравленням не є лінійною. Наприклад, пепсин, трипсин, і термолізін перетравлюють швидше казеїни, ніж сироваткові білки [[130]](#endnote-130).

Хоча БСА дуже добре розчинний у воді і багатий на амінокислоти, що розбиваються шлунково-кишковими ферментами, це відносно стійкі білки до перетравлення. Деякі епітопи були незаймані принаймні 60 хвилин після розщеплення БСА у пепсині. Його 9 петель підтримуються дисульфідними зв'язками, і це уповільнює фрагментацію білку до коротких пептидів з меншою антигенною активністю [[131]](#endnote-131).

*Нагрівання та алергенність білків*

Зазвичай коров'яче молоко продається тільки після технологічної обробки, як правило, пастеризації (70-80°С протягом 15-20 секунд), що знижує потенціал патогенного навантаження. Обробка ультрависокими температурами у поєднанні з швидкісним нагріванням (вище 100°С протягом декількох секунд), або випаровування, яке використовується для виробництва сухих дитячих сумішей, мають низький вплив або взагалі не впливають на алергенний потенціал білків. Кип'ятіння молока протягом 10 хвилин знижує реакцію у пацієнтів, які реагують на БСА і B-ЛГ, але реакція на казеїни залишається незмінною [[132]](#endnote-132).

Деякі автори заперечують зменшення алергеності білків після кип’ятіння - було встановлено агрегування нових білкових полімерів, здатних зв'язувати специфічні IgE. Після кип'ятіння БСА при 100° С протягом 10 хвилин, кількість димерних, тримерних та вищих полімерних форм збільшується, і всі вони зберігають здатність зв’язуватися з IgE [[133]](#endnote-133) [[134]](#endnote-134).

Крім того, при нагріванні можуть змінюватися тільки конформаційні епітопи з втратою здатності до зв'язування з конкретними IgE, в той час як послідовні епітопи зберігають алергійну активність навіть після нагріву [[135]](#endnote-135). Молоко містить обидва види епітопів, і хоча незначне зниження антигенності можна спостерігати з сироватковими білками, цього не спостерігається з казеїнами.

Інтенсивне нагрівання до 121°C протягом 20 хвилин також викликало підвищення деяких алергенних властивостей білків коров’ячого молока [[136]](#endnote-136). Білки також можуть бути окислені під час промислової обробки, що призводить до утворення модифікованих амінокислотних залишків, особливо в B-ЛГ, які можуть бути відповідальні за розвиток нових імунореактивних структур [[137]](#endnote-137).

Таким чином, збереження алергенної активності в молоці при нагріві та кип’ятінні є клінічно доведеним фактом.

*Технологічні методи модифікації алергенністі білків коров’ячого молока*

Єдиний метод зменшення алергенності білків – застосування промислових технологій. Гіпоалергенні формули отримують шляхом гідролізу та подальшої обробки - термічної, ультрафільтрації або застосування високого тиску.

Термообробка часто поєднується з протеолізом для зміни трьохмірної структури білка. Однак теплова денатурація може викликати утворення агрегатів з більшою стійкістю до гідролізу, як і у випадку з B-ЛГ [[138]](#endnote-138).

Інший спосіб усунути антигенність включає використання протеолізу в поєднанні з високим тиском. Різні автори показали підвищену фрагментацію B-ЛГ, якщо протеоліз відбувається після або під час застосування високого тиску [[139]](#endnote-139).

 *Висновки до розділу 4*

Головні алергени коров’ячого молока – сироваткові білки та казеїн. Сироваткові білки включають:

a. Alpha-лактоальбумін (Bos d 4) – його роль в АКМ не визначено; розповсюдженість алергічних реакцій на нього становить, за даними різних досліджень, від 0 до 80 %.

b. Beta-лактоглобулін (Bos d 5) – його кількість найбільша серед інших сироваткових протеїнів, присутніх в молоці багатьох ссавців, але відсутніх в жіночому молоці. Від 13 % до 76 % пацієнтів реагують на цей білок.

c. Бичачий сироватковий альбумін (Bos d 6) – відповідає за перехресну алергію до яловичини; сенсибілізація до нього відмічена у 0-88% віпидків, але алергічні симптоми – у 20% пацієнтів.

d. Бичачі імуноглобуліни (Bos d 7) – рідко викликають клінічні симптоми аелргії.

Казеїни (Bos d 8) складаються з 4 різних фракцій (alphas1, alphas2, beta, kappa), які характеризуються незначною гомологією, але часто дають загальну сенсибілізацію. Найчастіше пацієнти сенсибілізовані до alpha (100%) та kappa (91.7%) казеїнів.

Молоко різних ссавців характеризується перехресною реактивністю. Найбільшу гомологічність відмічено у білків коров’ячого, овечого та козячого молока (ссавці одного сімейства жуйних тварин Bovidae). Меншу структурну схожість з білками коров’ячого молока мають білки молока тварин сімейств Suidae (свині), Equidae (кобили та ослиці), Camelidae (верблюди) та грудне молоко. Молоко верблюдів і мулів (як і грудне молоко) не містить Bos d 5.

 Не встановлено чіткої залежності алергенності білків від перетравлення в шлунково-кишковому тракті. Алергени молока зберігають біологічну активність навіть після кипятіння, пастеризації, обробки ультра-високими температурами, випаровуванням, що застосовуються при виробництві сухих молочних дитячих сумішей.

 Для отримання гіпоалергених сумішей застосовуються екстенсивний гідроліз з наступною технологічною обробкою, такою як висока температура, ультрафільтрація та високий тиск. Зроблені спроби класифікації формул по ступеню фрагментації білка на формули з частковим та екстенсивним гідролізом, але немає угоди щодо критеріїв цієї класифікації. Доведено ефективність гідролізованих формул - вони широко використовуються як джерело білка для дітей з АКМ.

1. Høst A, Koletzko B, Dreborg S, Muraro A, Wahn U, et al. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. Arch Dis Child. 1999;81:80–84. [↑](#endnote-ref-1)
2. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulae. Pediatrics. 2000;106:346 –349. [↑](#endnote-ref-2)
3. American College of Allergy, Asthma, & Immunology. Food allergy: apractice parameter. Ann Allergy Asthma mmunol. 2006;96(Suppl 2):S1–S68. [↑](#endnote-ref-3)
4. Mukoyama T, Nishima S, Arita M, Ito S, Urisu A, et al. Guidelines for diagnosis and management of pediatric food llergy in Japan. Allergol Int. 2007;56:349 –361. [↑](#endnote-ref-4)
5. Prescott SL. The Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy position statement: Summary of allergy revention in children. Med J Aust. 2005;182:464–467. [↑](#endnote-ref-5)
6. Muraro A, Dreborg S, Halken S, Høst A, Niggemann B, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: Critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations. Pediatr Allergy Immunol. 2004;15:291–307. [↑](#endnote-ref-6)
7. Muraro A, Dreborg S, Halken S, Høst A, Niggemann B, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part I: immunologic background and criteria for hypoallergenicity. Pediatr Allergy Immunol. 2004;15:103–11. [↑](#endnote-ref-7)
8. Muraro A, Dreborg S, Halken S, Høst A, Niggemann B, Aalberse R, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part II. Evaluation of methods in allergy prevention studies and sensitization markers. Definitions and diagnostic criteria of allergic diseases. Pediatr Allergy Immunol. 2004;15:196 –205. [↑](#endnote-ref-8)
9. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. Allergy. 2001;56:813– 824. [↑](#endnote-ref-9)
10. Johansson SG, Bieber T, Dahl R. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, 2003. J Allergy Clin Immunol. 2004;113:832–836. [↑](#endnote-ref-10)
11. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, Schunemann HJ. Going from evidence to recommendations BMJ. 2008; 336:1049 –1051. [↑](#endnote-ref-11)
12. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. What is “quality of evidence” and why is it important to linicians? BMJ. 2008;336:995–998. [↑](#endnote-ref-12)
13. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso- Coello P, Schunemann HJ. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations BMJ. 2008;336: 924–926. [↑](#endnote-ref-13)
14. Schunemann HJ, Fretheim A, Oxman AD. Improving the use of research evidence in guideline development: 9. Grading evidence and ecommendations. Health Res Policy Syst. 2006;4:21. [↑](#endnote-ref-14)
15. Schunemann HJ, Oxman AD, Fretheim A. Improving the use of research evidence in guideline development: 6. Determining which outcomes are important. Health Res Policy Syst. 2006;4:18. [↑](#endnote-ref-15)
16. World Health Organization. Global Programme on Evidence for Health Policy. Guidelines for WHO Guidelines. IP/GPE/EQC/2003.1. eneva, 2003. [↑](#endnote-ref-16)
17. Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. BMJ. 2008;336:1106 –1110. [↑](#endnote-ref-17)
18. Schunemann HJ, Munger H, Brower S, O’Donnell M, Crowther M, Cook D, Guyatt G. Methodology for guideline development for the Seventh American College of Chest Physicians Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004;126:174S– 178S. [↑](#endnote-ref-18)
19. Schu¨nemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, Bria WF, El-Solh AA, et al. Anofficial ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174:605– 614. [↑](#endnote-ref-19)
20. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, Vist GE, Schunemann HJ. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. BMJ. 2008;336:1170 –1173. [↑](#endnote-ref-20)
21. Brozek JL, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Rasi G, et al. Methodology for development of the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma guideline 2008 update. Allergy. 2008;63:38–46. [↑](#endnote-ref-21)
22. Eigenmann PA. Future therapeutic options in food allergy. Allergy. 2003;58:1217–1223. [↑](#endnote-ref-22)
23. WHO, World Health Statistics 2009. Available at http://www.who.int/whosis/whostat/2009/en/print.html, accessed June 30, 2009. [↑](#endnote-ref-23)
24. ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry crosssectional surveys. Lancet. 2006;368:733–743. [↑](#endnote-ref-24)
25. Good Housekeeping Institute, Consumer Research Department. Childcare findings V, Children and Food. New York: A Good Housekeeping Report. 1989. [↑](#endnote-ref-25)
26. Good Housekeeping Institute, Consumer Research Department. Women’s opinions of food allergens. New York: A Good Housekeeping Institute Publication. 1984. [↑](#endnote-ref-26)
27. Sloan AE, Powers ME, Sloan AE, Powers MD. A perspective on popular perceptions on adverse reaction to food. J Allergy Clin Immunol. 1986;78:128–133. [↑](#endnote-ref-27)
28. Young E, Stoneham MD, Petruckeirtch A, et al. A population study of food intolerance. Lancet. 1994;343:1127–31. [↑](#endnote-ref-28)
29. Jansen JJ, Kardinnal AF, Huijbers G, Vlieg-Boerstra BJ, Martens BP, Ockhuizen T. Prevalence of food allergy and intolerance in the adult Dutch population. J Allergy Clin Immunol. 1994;93:446–456. [↑](#endnote-ref-29)
30. Bjornsson E Janson C, Plaschke P, Norrman E, Sjo¨berg O. Prevalence of sensitization to food allergens in adult Swedes. Ann Allergy, Asthma Immunol. 1996;77:327–332. [↑](#endnote-ref-30)
31. Osterballe M. The clinical relevance of sensitization to pollen-related fruits and vegetables in unselected pollen-sensitized adults. Allergy. 2005;60:218–225. [↑](#endnote-ref-31)
32. Zuberbier T. Prevalence of adverse reactions to food in Germany. Allergy. 2004;59:338–345. [↑](#endnote-ref-32)
33. Woods RK, Stoney RM, Raven J, Walters EH, Abramson M, Thien FC. Reported adverse reactions overestimate true food allergy in the community. Eur J Clin Nutr. 2002;56:31–36. [↑](#endnote-ref-33)
34. Fiocchi A, Bouygue GR, Terracciano L, Sarratud T, Martelli A. The march of allergic children - excluding allergy in paediatric practice. Allergy Asthma Proc. 2006;27:306–311. [↑](#endnote-ref-34)
35. Miyazawa T, Itahashi K, Imai T. Management of neonatal cow’s milk allergy in high-risk neonates. Pediatr Int. 2009;51:544–547. [↑](#endnote-ref-35)
36. Brugman E, Meulmeester JF, Spee-van der WA, Beuker RJ, Radder JJ, Verloove-Vanhorick SP. Prevalence of self-reported food hypersensitiv- ity among school children in The Netherlands. Eur J Clin Nutr. 1998; 52:577–581. [↑](#endnote-ref-36)
37. Eggesbo M, Botten G, Halvorsen R, Magnus P. The prevalence of allergy to egg: a population-based study in young children. Allergy. 2001;56:403–411. [↑](#endnote-ref-37)
38. Halmerbauer G, Gartner C, Schierl M, Arshad H, Dean T, et al. Study on the Prevention of Allergy in Children in Europe (SPACE): Allergic sensitization in children at 1 year of age in a controlled trial of allergen avoidance from birth. Pediatr Allergy Immunol. 2002;13(s15):47–54. [↑](#endnote-ref-38)
39. Bock SA. The natural history of food sensitivity. J Allergy Clin Immunol. 1982;69:173–177. [↑](#endnote-ref-39)
40. Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first three years of life. Pediatrics. 1987; 79:683–688. [↑](#endnote-ref-40)
41. Steinke M, Fiocchi A, the REDALL group. Perceived Food allergy in children. A report on a representative telephone survey in 10 European countries. Int Arch Allergy Asthma Immunol. 2007;143:290–295. [↑](#endnote-ref-41)
42. Kilgallen I, Gibney MJ. Parental perception of food allergy or intolerance in children under 4 years of age. J Hum Nutr Diet. 1996;9:473–478. [↑](#endnote-ref-42)
43. Sandin A, Annus T, Bjo¨rkste´n B, Nilsson L, Riikja¨rv MA, van Hage Hamsten M, Bråba¨ck L. Prevalence of self-reported food allergy and IgE antibodies to food allergens in Swedish and Estonian schoolchildren. Eur J Clin Nutr. 2005;59:399–403. [↑](#endnote-ref-43)
44. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. J Allergy Clin Immunol. 2007;120:638–646. [↑](#endnote-ref-44)
45. Santadusit S, Atthapaisalsarudee S, Vichyanond P. Prevalence of adverse food reactions and food allergy among Thai children. J Med Assoc Thai. 2005;88(Suppl 8):S27–S32 [↑](#endnote-ref-45)
46. Rance´ F, Grandmottet X, Grandjean H. Prevalence and main characteristics of schoolchildren diagnosed with food allergies in France. Clin Exp Allergy. 2005;35:167–172. [↑](#endnote-ref-46)
47. Dalal I, Binson I. Food allergy is a matter of geography after all: sesame as a major cause of severe IgE-mediated food allergic reactions among infants and young children in Israel. Allergy. 2002;57:362–365. [↑](#endnote-ref-47)
48. Tariq SM, Matthews SM. Egg allergy in infancy predicts respiratory allergic disease by 4 years of age. Pediatr Allergy Immunol. 2000;11: 162–167. [↑](#endnote-ref-48)
49. Garcia Ara MC, Boyano Martinez MT. Incidence of allergy to cow’s milk protein in the first year of life and its effect on consumption of hydrolyzed formulae. Ann Pediatr (Barc). 2003;58:100–105. [↑](#endnote-ref-49)
50. Kristjansson I, Ardal B, Jonsson JS, Sigurdsson JA, Foldevi M, Bjorksten B. Adverse reactions to food and food allergy in young children in Iceland and Sweden. Scand J Prim Health Care. 1999;17:30–34. [↑](#endnote-ref-50)
51. Eggesbø M, Halvorsen R, Tambs K, Botten G. Prevalence of parentally perceived adverse reactions to food in young children. Pediatr Allergy Immunol. 1999;10:122–132. [↑](#endnote-ref-51)
52. Høst A, Halken SA. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first year of life. Allergy. 1990;45:587–596. [↑](#endnote-ref-52)
53. Bival’kevich VG. Allergic diathesis in infants in the first year of life. Vestn Dermatol Venerol. 1990;4:49–52. [↑](#endnote-ref-53)
54. Frongia O, Bellomo AR. Food allergies and intolerance in infants and children. Medico Bambino. 2005;24:533–538. [↑](#endnote-ref-54)
55. Schrander JJ, Van Den Bogart JP. Cow’s milk protein intolerance in infants under 1 year of age: a prospective epidemiological study. Eur J Pediatr. 1993;152:640–644. [↑](#endnote-ref-55)
56. Penard-Morand C, Raherison C, Kopferschmitt C, Caillaud D, Lavaud F, et al. Prevalence of food allergy and its relationship to asthma and allergic rhinitis in schoolchildren. Allergy. 2005;60:1165–1171. [↑](#endnote-ref-56)
57. Roehr CC, Edenharter G, Reimann S, Ehlers I, Worm M, et al. Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescents. Clin Exp Allergy. 2004;34:1534–1541. [↑](#endnote-ref-57)
58. Santadusit S, Atthapaisalsarudee S, Vichyanond P. Prevalence of adverse food reactions and food allergy among Thai children. J Med Assoc Thai. 2005;88(Suppl 8):S27–S32. [↑](#endnote-ref-58)
59. Isolauri E, Huurre A. The allergy epidemic extends beyond the past few decades. Clin Exp Allergy. 2004;34:1007–1010. [↑](#endnote-ref-59)
60. van Bockel-Geelkerken M, Meulmeester JF. Prevalence of putative hypersensitivity in young children. Ned Tijdschr Geneeskd. 1992;136: 1351–1356. [↑](#endnote-ref-60)
61. Pereira B, Venter C, Grundy J, Clayton CB, Arshad SH, Dean T. Prevalence of sensitization to food allergens, reported adverse reaction to foods, food avoidance, and food hypersensitivity among teenagers. J Allergy Clin Immunol. 2005;116:884–892. [↑](#endnote-ref-61)
62. Gislason D, Bjornsson E, Gislason S. Allergy and intolerance to food in an Icelandic urban population 20–44 years of age. Icelandic Med J. 2000;86:851–857. [↑](#endnote-ref-62)
63. Woods RK, Abramson M, Bailey M, Walters EH, on behalf of the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). International prevalence of reported food allergies and intolerances: comparisons arising from the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) 1991–1994. Eur Respir J. 2001;55:298–304. [↑](#endnote-ref-63)
64. Falcao H, Lunet N, Lopes C, Barros H. Food hypersensitivity in Portuguese adults. Eur J Clin Nutr. 2004;58:1621–1625. [↑](#endnote-ref-64)
65. Altman DR, Chiaramonte LT. Public perception of food allergy. J Allergy Clin Immunol. 1996;97:1247–1251 [↑](#endnote-ref-65)
66. . Woods RK, Thien F, Raven J, Walters H, Abramson M. Prevalence of food allergies in young adults and their relationship to asthma, nasal allergies, and eczema. Ann Allergy Asthma Immunol. 2002;88:183–189. [↑](#endnote-ref-66)
67. Marklund B, Ahlstedt S, Nordstrom G. Health-related quality of life among adolescents with allergy-like conditions: with emphasis on food hypersensitivity. Health Qual Life Outcomes. 2004;2:65. [↑](#endnote-ref-67)
68. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. J Allergy Clin Immunol. 2007;120:638–646. [↑](#endnote-ref-68)
69. Dean T, Venter C, Pereira B, Arshad SH, Grundy J, Clayton CB, Higgins B. Patterns of sensitization to food and aeroallergens in the first 3 years of life. J Allergy Clin Immunol. 2007;120:1166–1171. [↑](#endnote-ref-69)
70. Matricardi PM, Bockelbrink A, Beyer K, Keil T, Niggemann B, Gru¨ber C, Wahn U, Lau S. Primary versus secondary immunoglobulin E sensitization to soy and wheat in the Multi-Centre Allergy Study cohort. Clin Exp Allergy. 2008;38:493–500. [↑](#endnote-ref-70)
71. Høst A. Clinical course of cow’s milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. / A.Høst, S Halken, HP Jacobsen, AE Christensen, AM Herskind, K Plesner. // Pediatr Allergy Immunol. – 2002. - №13. (Suppl 15). – P.23–28. [↑](#endnote-ref-71)
72. Bishop JM. Natural history of cow milk allergy. Clinical outcome. / JM Bishop, DG Hill, CS Hosking. // J. Pediatr. – 1990. - №116. – P.862–867. [↑](#endnote-ref-72)
73. Hill DJ. Cow milk allergy within the spectrum of atopic disorders. / DJ Hill, DG Bannister, CS.Hoskin, AS Kemp. // Clin Exp Allergy. – 1994. - #24. – P.1137–1143. [↑](#endnote-ref-73)
74. Kvenshagen B. Adverse reactions to milk in infants. / B Kvenshagen, R Halvorsen, M Jacobsen. // Acta Paediatr. – 2008. - #97. – P.196–200. [↑](#endnote-ref-74)
75. Venter C. Incidence of parentally reported and clinically diagnosed food hyper-sensitivity in the first year of life. / C.Venter, B Pereira, J Grundy, CB Clayton, G Roberts, B Higgins, T.Dean // J Allergy Clin Immunol. – 2006. - #117. – P.1118–1124. [↑](#endnote-ref-75)
76. Schrander JJ. Cow’s milk protein intolerance in infants under 1 year of age: a prospective epidemiological study. / JJ. Schrander, JP. Van Den Bogart // Eur J Pediatr. – 1993. - #152. P.640–644. [↑](#endnote-ref-76)
77. Clare Mills EN, Mackie AR, Burney P, Beyer K, Frewer L, Madsen C, et al. The prevalence, cost and basis of food allergy across Europe. Allergy. 2007;62:717–722. [↑](#endnote-ref-77)
78. Bishop JM. Natural history of cow milk allergy. Clinical outcome. / JM Bishop, DG Hill, CS Hosking. // J. Pediatr. – 1990. - №116. – P.862–867. [↑](#endnote-ref-78)
79. Hill DJ. Cow milk allergy within the spectrum of atopic disorders. / DJ Hill, DG Bannister, CS.Hoskin, AS Kemp. // Clin Exp Allergy. – 1994. - #24. – P.1137–1143. [↑](#endnote-ref-79)
80. Kvenshagen B. Adverse reactions to milk in infants. / B Kvenshagen, R Halvorsen, M Jacobsen. // Acta Paediatr. – 2008. - #97. – P.196–200. [↑](#endnote-ref-80)
81. Saarinen KM, Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow’s milk allergy: a prospective study of 6209 infants. / KM Saarinen, K Juntunen-Backman, ÄL Jarvenpaä, P Kuitunen et al. // J Allergy Clin Immunol. – 1999. - #104. – P.457–461. [↑](#endnote-ref-81)
82. Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Ja¨rvenpaäÄL, Kuitunen P, et al. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow’s milk allergy: a prospective study of 6209 infants. J Allergy Clin Immunol.

1999;104:457–461. [↑](#endnote-ref-82)
83. Venter C. Incidence of parentally reported and clinically diagnosed food hyper-sensitivity in the first year of life. / C.Venter, B Pereira, J Grundy, CB Clayton, G Roberts, B Higgins, T.Dean // J Allergy Clin Immunol. – 2006. - #117. – P.1118–1124. [↑](#endnote-ref-83)
84. Schrander JJ. Cow’s milk protein intolerance in infants under 1 year of age: a prospective epidemiological study. / JJ. Schrander, JP. Van Den Bogart // Eur J Pediatr. – 1993. - #152. P.640–644. [↑](#endnote-ref-84)
85. Wahn U, Warner J, Simons FE, de Benedictis FM, Diepgen TL, et al. IgE antibody responses in young children with atopic dermatitis. Pediatr Allergy Immunol. 2008;19:332–336. [↑](#endnote-ref-85)
86. Rennick GJ, Moore E, Orchard DC. Skin prick testing to food allergens in breast-fed young infants with moderate to severe atopic dermatitis. Australas J Dermatol. 2006;47:41–45. [↑](#endnote-ref-86)
87. Hill DJ, Heine RG, Hosking CS, Brown J, Thiele L, et al. IgE food sensitization in infants with eczema attending a dermatology department. J Pediatr. 2007;151:359–363. [↑](#endnote-ref-87)
88. Novembre E, Vierucci A. Milk allergy/intolerance and atopic dermatitis in infancy and childhood. Allergy. 2001;56(Suppl 67):105–108. [↑](#endnote-ref-88)
89. Hill DJ, Hosking CS. Food allergy and atopic dermatitis in infancy: an epidemiologic study. Pediatr Allergy Immunol. 2004;15:421–427. [↑](#endnote-ref-89)
90. Colver AF, Nevantaus H, Macdougall CF, Cant AJ. Severe food-allergic reactions in children across the UK and Ireland, 1998–2000. Acta Paediatr. 2005;94:689–695. [↑](#endnote-ref-90)
91. Macdougall CF, Cant AJ, Colver AF. How dangerous is food allergy in childhood? The incidence of severe and fatal allergic reactions across the UK and Ireland. Arch Dis Child. 2002;86:236–239. [↑](#endnote-ref-91)
92. Madsen CH. Prevalence of food allergy: an overview. Proc Nutr Soc. 2005;64:413–417. [↑](#endnote-ref-92)
93. Gupta R. Time trends in allergic disorders in the UK. Thorax. 2007;62: 91–96. [↑](#endnote-ref-93)
94. ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prev alence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross- sectional surveys. Lancet. 2006;368:733–743. [↑](#endnote-ref-94)
95. Gupta R. Time trends in allergic disorders in the UK. Thorax. 2007;62: 91–96. [↑](#endnote-ref-95)
96. Steinke M, Fiocchi A, the REDALL group. Perceived Food allergy in children. A report on a representative telephone survey in 10 European countries. Int Arch Allergy Asthma Immunol. 2007;143:290–295. [↑](#endnote-ref-96)
97. Rance´ F, Grandmottet X, Grandjean H. Prevalence and main characteristics of schoolchildren diagnosed with food allergies in France. Clin Exp Allergy. 2005;35:167–172. [↑](#endnote-ref-97)
98. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. J Allergy Clin Immunol.2007;120:638–646. [↑](#endnote-ref-98)
99. Woods RK, Thien F, Raven J, Walters H, Abramson M. Prevalence of food allergies in young adults and their relationship to asthma, nasal allergies, and eczema. Ann Allergy Asthma Immunol. 2002;88:183–189. [↑](#endnote-ref-99)
100. Pourpak Z, Farhoudi A, Arshi S, Movahedi M, Gharegozlou M, Yazdani F, Mesdaghi M. Common Food Allergens in Iranian Children. IJMS. 2003;28:17–22. [↑](#endnote-ref-100)
101. International Union of Immunological Societies Allergen Nomenclature Sub-Committee. Allergen Nomenclature. Retrieved from <http://www.allergen>. org/Allergen.aspx. Accessed 2009. [↑](#endnote-ref-101)
102. Wal J-M. Cow’s milk proteins/allergens. Ann Allergy Asthma Clin Immunol. 2002;89(Suppl 9):3–10. [↑](#endnote-ref-102)
103. Restani P, Ballabio C, Di Lorenzo C, Tripodi S, Fiocchi A. Molecular aspects of milk allergens and their role in clinical events. Anal Bioanal Chem. 2009 Jul 5. [Epub ahead of print] [↑](#endnote-ref-103)
104. Chapman MD, Pome´s A, Breiteneder H, Ferreira F. Nomenclature and structural biology of allergens. J Allergy Clin Immunol. 2007;119:414–420. [↑](#endnote-ref-104)
105. McKenzie HA. Alpha-lactalbumins and lysozymes. EXS. 1996;75:365–409. [↑](#endnote-ref-105)
106. UniProt Knowledgebase, Available online from <http://www.uniprot.org/> uniprot/P00711&format\_html. [↑](#endnote-ref-106)
107. Besler M, Eigenmann P, Schwartz RH. Internet Symposium on Food Allergens. 2002;4:19. [↑](#endnote-ref-107)
108. UniProt Knowledgebase, Available online from <http://www.uniprot.org/> uniprot/P02754&format\_html [↑](#endnote-ref-108)
109. Restani P, Ballabio C, Tripodi S, Fiocchi A. Meat allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2009;9:265–269. [↑](#endnote-ref-109)
110. Restani P, Ballabio C, Tripodi S, Fiocchi A. Meat allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2009;9:265–269. [↑](#endnote-ref-110)
111. Fiocchi A, Restani P, Riva E, Qualizza R, Bruni P, Restelli AR, Galli CL. Meat allergy: I - Specific IgE to BSA and OSA in atopic, eefsensitive children. J Am Coll Nutr. 1995;14:239 –244. [↑](#endnote-ref-111)
112. Martelli A, De Chiara A, Corvo M, Restani P, Fiocchi A. Beef allergy in children with cow’s milk allergy. Cow’s milk allergy in children with

beef allergy. Ann Allergy, Asthma & Immunology. 2002;89:S38 –S43. [↑](#endnote-ref-112)
113. Bernhisel-Broadbent J, Yolken RH, Sampson HA. Allergenicity of orally administered immunoglobulin preparations in food-allergic children.

Pediatrics. 1991;87:208 –214. [↑](#endnote-ref-113)
114. Wal J-M. Cow’s milk proteins/allergens. Ann Allergy Asthma ClinImmunol. 2002;89(Suppl 9):3–10. [↑](#endnote-ref-114)
115. Restani P, Velona` T, Plebani A, Ugazio AG, Poiesi C, Muraro A, Galli CL. Evaluation by SDS-PAGE and immunoblotting of residual antigenicity in hydrolysed protein formulas. Clin Exp Allergy. 1995;25:651. [↑](#endnote-ref-115)
116. Spitzauer S. Allergy to mammalian proteins: at the borderline between foreign and self? Int Arch Allergy Immunol. 1999;120:259 –269. [↑](#endnote-ref-116)
117. Restani P, Gaiaschi A, Plebani A, Beretta B, Cavagni G, et al. Cross reactivity between milk proteins from different animal species. Clin Exp Allergy. 1999;29:997–1004. [↑](#endnote-ref-117)
118. Freund G. Proceeding of the meeting Interest nutritionnel et dietetique dulait de chevre Niort, France. 7 November 1996, INRA Paris France p. 119. [↑](#endnote-ref-118)
119. Freund G. Proceeding of the meeting Interest nutritionnel et dietetique dulait de chevre Niort, France. 7 November 1996, INRA Paris France p. 119. [↑](#endnote-ref-119)
120. Bellioni-Businco B, Paganelli R, Lucenti P, Giampietro PG, Perborn H, Businco L. Allergenicity of goat’s milk in children with cow’s milk allergy. J Allergy Clin Immunol. 1999;103:1191–1194. [↑](#endnote-ref-120)
121. Ah-Leung S, Bernard H, Bidat E, Paty E, Rance F, Scheinmann P. Allergy to goat and sheep milk without allergy to cow’s milk. Allergy. 2006;61:1358–1365. [↑](#endnote-ref-121)
122. Bidat E, Rance´ F, Barane`s T, Goulamhoussen S. Goat’s milk and sheep’s milk allergies in children in the absence of cow’s milk allergy. Rev Fr Allergol Immunol Clin. 2003;43:273–277. [↑](#endnote-ref-122)
123. Alvarez MJ, Lombardero M. IgE-mediated anaphylaxis to sheep’s and goat’s milk. Allergy. 2002;57:1091–1092. [↑](#endnote-ref-123)
124. Tavares B, Pereira C, Rodrigues F, Loureiro G, Chieira C. Goat’s milk allergy. Allergol Immunopathol. (Madr) 2007;35:113–116. [↑](#endnote-ref-124)
125. Vita D, Passalacqua G, Di Pasquale G, Caminiti L, Crisafulli G, Rulli I. Ass’s milk in children with atopic dermatitis and cow’s milk allergy: crossover comparison with goat’s milk. Pediatr Allergy Immunol. 2007; 18:594–598. [↑](#endnote-ref-125)
126. Monti G, Bertino E, Muratore MC, Coscia A, Cresi F, Silvestro L. Efficacy of donkey’s milk in treating highly problematic cow’s milk allergic children: an in vivo and in vitro study. Pediatr Allergy Immunol. 2007;18:258–264. [↑](#endnote-ref-126)
127. Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, D’Amico D, Alabrese L, Iacono G. Intolerance to hydrolysed cow’s milk proteins in infants: clinical characteristics and dietary treatment. Clin Exp Allergy. 2000;30:1597–1603. [↑](#endnote-ref-127)
128. Restani P, Beretta B, Fiocchi A, Ballabio C, Galli CL. Cross-reactivity between mammalian proteins. Ann Allergy Asthma Immunol. 2002;89(6 Suppl 1):11–15. [↑](#endnote-ref-128)
129. Fu TJ, Abbott UR, Hatzos C. Digestibility of food allergens and nonallergenic proteins in simulated gastric fluid and simulated intestinal fluid-a comparative study. J Agric Food Chem. 2002;50:7154–7160. [↑](#endnote-ref-129)
130. Bonomi F, Fiocchi A, Frokiaer H, et al. Reduction of immunoreactivity of bovine beta-lactoglobulin upon combined physical and proteolytic treatment. J Dairy Res. 2003;70:51–59. [↑](#endnote-ref-130)
131. Beretta B, Conti A, Fiocchi A, Gaiaschi A, Galli CL, et al. Antigenic determinants of bovine serum albumin. Intern Arch Allergy Immunol. 2001;126:188–195. [↑](#endnote-ref-131)
132. Norgaard A, Bernard H, Wal JM, Peltre G, Skov PS, Poulsen LK, Bindslev-Jensen C. Allergenicity of individual cow milk proteins in DBPCFC-positive milk allergic adults. J Allergy Clin Immunol. 1996; 97(Pt 3):237.

Restani P, Ballabio C, Cattaneo A, Isoardi P, Terracciano L, Fiocchi A.

Characterization of bovine serum albumin epitopes and their role in

allergic reactions. Allergy. 2004;59(Suppl 78):21–24. [↑](#endnote-ref-132)
133. Werfel SJ, Cooke SK, Sampson HA. Clinical reactivity to beef in children allergic to cow’s milk. J Allergy Clin Immunol. 1997;99:293–300. [↑](#endnote-ref-133)
134. Restani P, Ballabio C, Cattaneo A, Isoardi P, Terracciano L, Fiocchi A. Characterization of bovine serum albumin epitopes and their role in allergic reactions. Allergy. 2004;59(Suppl 78):21–24. [↑](#endnote-ref-134)
135. Sampson HA. Update on food allergy. J Allergy Clin Immunol. 2004; 113:805–819. [↑](#endnote-ref-135)
136. Roth-Walter F, Berin MC, Arnaboldi P, Escalante CR, Dahan S, RauchJ, Jensen-Jarolim E, Mayer L. Pasteurization of milk proteins promotes allergic sensitization by enhancing uptake through Peyer’s patches. Allergy. 63:882–890. [↑](#endnote-ref-136)
137. Fenaille F, Parisod V, Tabet J-C, Guy PA. Carbonylation of milk powder proteins as a consequence of processing conditions. Proteomics. 2005; 5:3097–3104. [↑](#endnote-ref-137)
138. Restani P, Ballabio C, Fiocchi A. Milk allergens: chemical characterization, structure modifications and associated clinical aspects. In: Pizzano R, ed. Immunochemistry in dairy research. Research Signpost, Kerala. 2006;61–76. [↑](#endnote-ref-138)
139. Penas E, Restani P, Ballabio C, Prestamo G, Fiocchi A, Gomez R. Evaluation of the residual antigenicity of dairy whey hydrolysates obtained by combination of enzymatic hydrolysis and high-pressure treatment. J Food Prot. 2006;69:1707–1712. [↑](#endnote-ref-139)